

digitalizado do original: Caderno de Farmácia, v. 2, n. 2, p. 97-110, 1986

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: PARTE II

OLIVEIRA, D. S. de

Professora Adjunto da UFRJ e UFF

RESUMO: Após analisar conceitos básicos e principais interações farmacêuticas e interações farmacocinéticas, são apresentadas interações farmacodinâmicas e algumas regras para detectar ou prevenir interações medicamentosas.

UNITERMOS: Interações medicamentosas, interação farmacodinâmica, detecção e prevenção de interações medicamentosas.

ABSTRACT: DRUG INTERACTIONS. PART II. After the analysis of the basic concepts and the main pharmaceutical and pharmacokinetic interactions, the pharmacodynamic interactions and some rules for the detection and prevention of drug interactions are discussed.

KEYWORDS: Drug interactions; pharmacodynamic interaction; detection and prevention of drug interactions.

1 INTRODUÇÃO

Em continuação à parte 1 desse artigo*, onde foram apresentados conceitos básicos de interações farmacêuticas (OLIVEIRA, 1986), serão tratadas as interações farmacodinâmicas e algumas regras para detectar e/ou prevenir interações medicamentosas.

As interações medicamentosas podem ainda ser discutidas considerando as seguintes situações:

1) Indiferença farmacológica - quando da associação de dois medicamentos, o mecanismo de ação de um não interfere no mecanismo de ação do outro. Quer dizer, os dois medicamentos não interagem sob nenhum aspecto de sua ação farmacodinâmica ou farmacocinética. Exemplo: a associação de quimioterápicos e analgésicos-antitérmicos. Aqueles têm ação etiotrófica, isto é, atuam diretamente sobre o agente causal da doença; estes atuam produzindo analgesia e hipotermia.

2) Sinergismo - quando um medicamento intensifica os efeitos de outro. Para simplificar: o medicamento "A" intensifica os efeitos do medicamento "B".

"A" = efeito de intensidade 1

"A" + "B" = efeito de intensidade maior do que 1

No sinergismo pode ocorrer uma potencialização do efeito, ou seja, a presença simultânea dos dois medicamentos no organismo

provoca efeito maior do que a soma de seus efeitos isolados. Assim:

"A" = efeito de intensidade 1

"B" = efeito de intensidade 1

"A" + "B" = efeito de intensidade maior que 2.

3) Antagonismo - quando um medicamento diminui os efeitos de outro, dizemos que ocorre bloqueio, inibição ou antagonismo.

É fácil concluir que fenômenos de sinergismo e de antagonismo podem ocorrer, seja devido às interações dos medicamentos ao nível farmacocinético (Relação I) ou ao nível farmacodinâmico (Relação II).

Para ambos os casos, vamos considerar o medicamento "A" como modificador dos efeitos do medicamento "B", cujo efeito, na ausência de "A" tem intensidade 1.

Quanto ao nível farmacocinético (Relação I), a interação medicamentosa será de sinergismo sempre que "A" causar aumento da concentração de "B" em seu local. Assim, teremos sinergismo quando:

a) "A" facilitar a absorção de "B";

b) "A" diminuir a ligação de "B" com as proteínas plasmáticas, favorecendo a distribuição de "B" para os tecidos;

c) "A" deslocar "B" de seus receptores de depósito;

d) "A" diminuir a eliminação de "B".

* Caderno de Farmácia, v. 2, n. 1, p. 3-20, 1985.
(Editor)

A interação medicamentosa será de antagonismo quando:

- a) "A" dificultar a absorção de "B";
- b) "A" dificultar a distribuição de "B";
- c) "A" facilitar a metabolização de "B" e
- d) "A" facilitar a eliminação de "B".

3) INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA: RELAÇÃO II DA INTERAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO EFETIVA E O EFEITO FARMACOLÓGICO DO MEDICAMENTO.

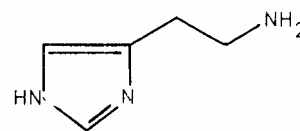
As interações farmacodinâmicas podem ocorrer quando dois ou mais fármacos atuam sobre um mesmo receptor, ou sobre um mesmo órgão ou sobre um mesmo sistema fisiológico.

São as mais previsíveis e as mais freqüentes, evidentemente quando se conhecem as ações dos fármacos; infelizmente nem sempre se presta a devida atenção. Na prática, esse tipo de interação ocorre com extraordinária freqüência, não só aumentando um efeito farmacológico, como, também, diminuindo ou suprimindo um efeito tóxico. Entretanto, com a mesma freqüência, por falta de previsão, são comuns as reações adversas. Estas interações podem ocorrer em vários níveis: nos próprios receptores farmacológicos, no mesmo órgão ou sistema fisiológico ou por modificação do equilíbrio hidroeletrolítico.

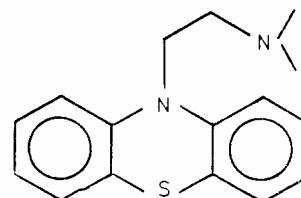
A - Antagonismo: como já foi visto, o fenômeno do antagonismo ocorre quando a substância "A" inibe os efeitos da substância "B". Pode-se discutir o antagonismo farmacológico sob vários aspectos:

A.1 - Antagonismo competitivo - Neste caso os fármacos "A" e "B" competem para fixar-se em um mesmo sistema de receptores por que ambos têm afinidade por esses receptores. Assim, a ocupação dos receptores pelo fármaco "A" impede o acesso e a combinação do fármaco "B" aos receptores e daí o bloqueio dos seus efeitos. No entanto, o aumento da concentração do fármaco "A" é capaz de superar o bloqueio e o efeito máximo é recuperado, isso porque o fármaco "A" desloca o fármaco "B" dos receptores. Esta característica é própria do antagonismo competitivo. Não se pode esquecer que as substâncias estão competindo nos mesmos receptores, daí a importância da dose. No antagonismo competitivo; o agonista e o antagonista competem por um mesmo sistema de receptores devido à semelhança de estrutura entre os dois, o que lhes confere afinidade pelos mesmos receptores; o antagonismo é superável pelo aumento da dose do agonista, que desloca o antagonista dos receptores; o antagonista tem reduzida ou nenhuma eficácia. Exemplos:

a) histamina + anti-histamínicos



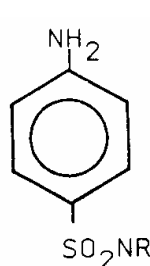
Histamina



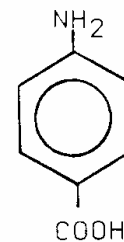
Prometazina

A histamina atua através de sua ligação a dois tipos de receptores, denominados H₁ e H₂, os anti-histamínicos atuam competindo em nível desses receptores, bloqueando os efeitos locais e sistêmicos da histamina.

b) sulfas + ácido *p*-aminobenzóico (PABA)



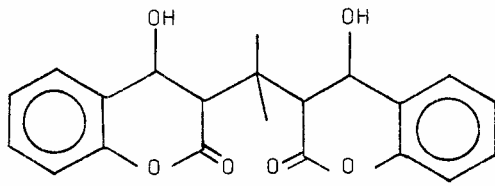
Sulfa



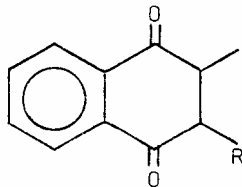
PABA

Certos germes só se desenvolvem na presença de PABA, necessitando desse ácido para chegarem à síntese de proteínas; a partir do PABA, eles elaboram o ácido fólico. A medicação com sulfas faz com que essas bactérias as utilizem como substrato e assim elas não crescerão, pois ocorrerá a produção de um "falso" ácido fólico.

c) dicumarol + vitamina K



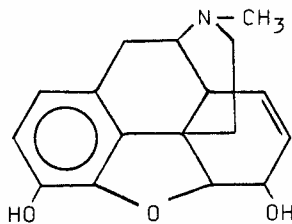
Dicumarol



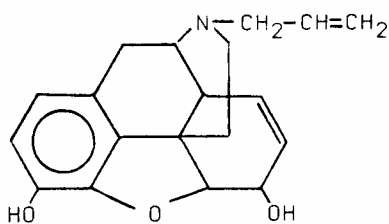
Vitamina K

A vitamina K é indispensável no fenômeno da coagulação; o dicumarol impede, por competição, que o fígado utilize a vitamina K para a formação de protrombina, alterando esse fenômeno.

d) morfina + nalorfina



Morfina



Nalorfina

A nalorfina é capaz de ocupar os receptores "morfínicos" no SNC, impedindo os efeitos da morfina.

A.2 - Antagonismo não competitivo ou de efeito

- O antagonista não interfere com a fixação do agonista em seus receptores, mas modifica a

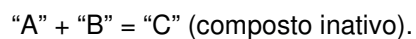
relação entre o estímulo e o efeito observado. Nesse tipo de antagonismo não é necessário que exista semelhança de estrutura química entre o agonista e o antagonista uma vez que ambos não têm afinidade pelos mesmos receptores, eles atuam em receptores diferentes. Exemplos:

a) quanto à frequência cardíaca, a acetilcolina e a epinefrina atuam como antagonistas não competitivos: a acetilcolina, por sua ação nos receptores colinérgicos muscarínicos, tende a provocar bradicardia e a epinefrina, atuando em receptores β_1 - adrenérgicos, causa taquicardia:

b) numa crise asmática, há liberação de histamina e outras substâncias endógenas. A histamina provoca espasmos e contrações da musculatura lisa dos brônquios, dificultando a respiração. Com a administração de salbutamol, isoprenalina ou epinefrina, haverá relaxamento dessa musculatura, facilitando a respiração do paciente;

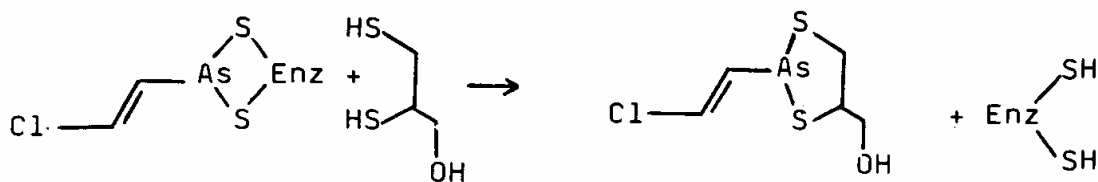
c) os anticoncepcionais orais facilitam a síntese de fatores de coagulação, tendendo a reduzir a atividade dos fármacos anticoagulantes.

A.3 - Antagonismo químico - o antagonista combina-se com o agonista formando um complexo inativo. Assim:



Um caso particular de antagonismo químico é o antidotismo. Antídoto, ou contra-veneno, é a substância que se combina com outra substância tóxica, inativando-a, e/ou provocando sua eliminação.

a) a quelação de determinados cátions: manganês, mercúrio, cálcio, magnésio, etc. por substâncias como o edetato sódico (EDTA) e o 2,3-dimercaptopropanol (BAL ou dimercaprol). O EDTA tem propriedade de formar quelatos com chumbo, mercúrio, cobre, ouro e arsênio. O BAL (British Anti Lewisite) ou dimercaprol, apesar de atuar nas intoxicações pelo chumbo, bismuto e mercúrio, é mais específico para o arsênio. Ele é capaz de deslocar o sal de arsênio das enzimas sulfidrílicas, fazendo com que essas enzimas voltem a funcionar:



b) havendo necessidade de aumentar o tempo de coagulação, recorre-se a uma substância anticoagulante (por ex.: heparina). Quando há necessidade de interromper a ação anticoagulante dessa droga, aplica-se o sulfato de protamina ou o azul de toluidina. A heparina é uma substância ácida, formando sais com facilidade:

heparina + sulfato de protamina = heparinato de protamina (complexo sem ação anticoagulante).

B - Sinergismo - Utilizando a mesma nomenclatura empregada para designar os tipos de antagonismo, pode-se distinguir dois tipos de sinergismo:

B.1 - Sinergismo competitivo - No qual as substâncias que interagem são ambas agonistas, em um mesmo sistema de receptores. Pode ocorrer sinergismo por isoadição ou soma, onde os efeitos representam a soma dos efeitos parciais. Isto ocorre porque as substâncias atuam em receptores idênticos estimulando-os; as catecolaminas endógenas atuam em receptores alfa adrenérgicos e sendo assim a associação produz um efeito sinérgico, já que um número maior de receptores está ocupado. Exemplos: é o caso da acetilcolina e do carbacol, provocando contração por ativarem os receptores colinérgicos nicotínicos na musculatura do reto abdominal da rã, ou ainda o caso da epinefrina e da efedrina, que quando utilizadas concomitantemente apresentam seus efeitos adrenérgicos aumentados.

B.2 - Sinergismo não competitivo - No qual os dois agonistas estimulam receptores diferentes, mas contribuem para um mesmo efeito, Exemplos: a acetilcolina e a histamina, agindo em receptores diferentes, mas produzindo um mesmo efeito, ou o carbacol e a quinina contraindo o reto abdominal da rã.

B.3 - Sinergismo por potencialização - Onde o efeito terá maior duração e maior intensidade. Exemplos:

a) **depressão iatrogênica** com a associação de: anestésicos gerais, opiáceos, ansiolíticos e hipnóticos, ou ainda a típica associação encontrada em muitas fórmulas farmacêuticas contra "gripes e resfriados", que associam anti-histamínicos

(que são também algo sedativos), codeína, dextropropoxifeno, hipnóticos e alguns antitussígenos de ação central, com evidente efeito sedativo.

b) **excitação iatrogênica** com a associação de anfetaminas e cafeína, ou anticolinérgicos e outros fármacos psicomiméticos;

c) **interações** que provocam distúrbios a nível sanguíneo:

c.1 - os salicilatos aumentam a ação hemorrágica dos anticoagulantes, tanto por sua ação hipoprotrombínica, como por sua ação antiagregante plaquetária. Essa associação pode agravar uma hemorragia gástrica induzida pelos salicilatos;

c.2 - a fenilbutazona, além de deslocar os anticoagulantes cumarínicos de sua ligação protéica, pode determinar o aparecimento de úlcera péptica, com séria hemorragia gástrica, num estado de hipocoagulabilidade. Adicionalmente, a antiagregação plaquetária pode produzir inibição da hemostasia;

c.3 - os antibióticos, que alteram a flora bacteriana por reduzirem a fonte de vitamina K, podem aumentar a atividade anticoagulante dos cumarínicos e fármacos afins.

d) **interações** que provocam distúrbios no aparelho cardiovascular:

d.1 - a nível cardíaco: um efeito sinérgico perigoso por sua capacidade de produzir arritmias é o dos glicosídeos cardiotônicos e aminas simpatomiméticas;

d.2 - os digitálicos e os beta-bloqueadores, em razão de suas respectivas ações, podem provocar um bloqueio auriculoventricular sério;

d.3 - o cálcio potencializa o efeito dos digitálicos;

d.4 - a modificação do volume corporal de água, induzida por alguns fármacos, influi sobre a atividade de outros. Assim, os diuréticos aumentam a ação hipotensora dos vasodilatadores e dos bloqueadores

adrenérgicos, os quais, ao ativarem os mecanismos compensadores de retenção de água, freiam sua própria ação hipotensora; os diuréticos evitam este mecanismo compensador.

e) **interações** que provocam distúrbios a nível renal: a toxicidade dos sais de lítio é função de sua concentração plasmática e por sua vez é modificada em função dos movimentos de sódio; assim, a perda de sódio produzida pelos diuréticos é acompanhada de retenção do lítio, com o perigo conseqüente.

f) **interações** que provocam distúrbios no sistema endócrino: o efeito hipoglicemiante da insulina pode ser aumentado pelos salicilatos em doses anti-reumáticas e pelos beta-bloqueadores, que inibem os mecanismos que tendem a recuperar a hipoglicemia.

4) REGRAS PARA DETECTAR E PREVENIR INTERAÇÕES

É muito difícil, por diversas razões, conhecer as ações de todos os medicamentos sobretudo os mecanismos bioquímicos e fisiológicos que constituem a base da interação. Esse desconhecimento faz com que, provavelmente, uma associação medicamentosa seja prejudicial ao paciente. Dessa maneira, para administração criteriosa de dois ou mais medicamentos devem-se adotar algumas regras para maior segurança do paciente:

1) é fundamental conhecer as substâncias, que com mais freqüência podem produzir reações desfavoráveis e perigosas para o paciente, quando associadas;

2) saber quando poderão surgir situações que põem em risco a vida do paciente, tais como: crises hipertensivas, hemorragias, convulsões, arritmias, hipoglicemia, etc.;

3) existem vários fármacos dentro de uma mesma classe terapêutica; é de bom alvitre familiarizar-se com o emprego de apenas dois ou três, de maneira que se chegue a dominar a arte de aplicá-los. Com muita freqüência, fármacos que exercem similares efeitos terapêuticos, por possuírem o mesmo mecanismo de ação, podem diferir de maneira extraordinária em suas características farmacocinéticas ou em suas reações adversas, de caráter secundário. Esses fatores contribuem na aparição das interações;

4) considerar a situação daqueles órgãos cuja enfermidade pode originar, mais freqüentemente, uma interação. Por exemplo: a insuficiência renal origina a acumulação de alguns fármacos no

organismo, o aumento dos níveis plasmáticos desses fármacos incrementa a possibilidade do aparecimento de uma interação;

5) esforçar-se em reduzir sempre ao mínimo o número de medicamentos a serem administrados a um doente: quanto menor o número de fármacos, menor o risco;

6) considerar a possibilidade de uma interação sempre que o paciente não reage como era de esperar. Nesse caso, admite-se a "possibilidade", mas também podem concorrer outras causas. Evidentemente, este ponto requer que o médico esteja plenamente familiarizado com os fármacos que emprega e saiba prever as respostas esperadas;

7) observar, cuidadosamente, a ação terapêutica e tóxica quando se adiciona ou se suprime fármacos no curso de um tratamento. Existem casos em que as interações aparecem em dois ou mais dias, depois da modificação do tratamento;

8) considerar que uma interação, ainda que firmemente comprovada, não ocorre em todos os enfermos, nem com qualquer dose. Os fatores individuais farmacogenéticos são suficientemente variáveis para modificar de modo substancial os níveis desses fármacos no organismo.

5) CONCLUSÕES

Esse assunto é tão relevante que os órgãos sanitários, de autoridade internacionalmente reconhecida, como a OMS, a Administração de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA), a Sociedade Farmacêutica da Inglaterra e a Ordem dos Farmacêuticos Franceses, tomaram posição e estabeleceram uma doutrina sobre a "Farmacovigilância" (introduzida em 1972 pela OMS).

Assim, a OMS estabeleceu um "Sistema de Vigilância Farmacológica", cuja finalidade principal é advertir com presteza os estados membros das possíveis reações adversas causadas por substâncias terapêuticas em uso; a nova legislação brasileira deverá seguir a mesma filosofia. A conclusão se deve à observação de que cerca de 5% das hospitalizações são causadas por medicamentos, e que 20% dos pacientes hospitalizados apresentam, durante o tratamento, algum tipo de reação aos medicamentos.

Deve-se levar em consideração que as interações medicamentosas são fatos reais e, quando adequadas, raramente chegam a ter importância clínica; evidentemente que quem as aplica deverá conhecer bem as ações e os efeitos dos medicamentos.

6) BIBLIOGRAFIA

1. DIPALMA, J.R. **Farmacologia Básica em Medicina**, 1980.
2. FLÓREZ, J. **Información Terapeutica**. Barcelona, Enero, 1961.
3. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 5ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
4. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. **The pharmacological basis of therapeutics**. 6ª ed., New York, MacMillan, 1980.
5. GOLDSTEIN, A. et alii. **Principles of drug action; the basis of pharmacology**. 2ª ed., New York, Harper & Row, 1964.
6. HANSTEN, P.D. **Interações medicamentosas e os efeitos dos medicamentos nos exames de laboratório**. 4ª ed., Rio de Janeiro, Atheneu, 1981.
7. KURTZ, G.S. **Interação medicamentosa**. Rio de Janeiro, apostila da UFRJ, 1980.
8. KOROLROVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1982.
9. OLIVEIRA, D.S. **Cad. De Farm.**, 2(1): 3-29, 1986.
10. VALDECASAS, F.G. **Farmacologia**. 7ª ed., 1978.
11. ZANINI, A.C. & OGA, S. **Farmacologia Aplicada**. São Paulo, Atheneu, 1979.